

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

POUR

N^o
674

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Georges ARTARIT

Né le 27 Février 1907, à la Chapelle-Thémer (Vencée)

TRAITEMENT DES
SEPTICÉMIES STAPHYLOCOCCIQUES

PAR

LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
DE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE

Président : M. F. BEZANÇON, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

170

TRAITEMENT DES
SEPTICÉMIES STAPHYLOCOCCIQUES

PAR

**LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
DE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152011_0037

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges ARTARIT

Né le 27 Février 1907, à la Chapelle-Thémér (Vendée)

TRAITEMENT DES

SEPTICÉMIES STAPHYLOCOCCIQUES

PAR

LES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
DE BACTÉRIOPHAGE DE D'HÉRELLE

Président : M. F. BÉZANÇON, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N ..
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose.	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN. . . Pathologie médicale.
 BULLIARD. . Histologie.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DOGNON. . . Physique.
 FEY. . . . Urologie.
 GALLIARD. . Parasitologie.
 GASTINEL. . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. . Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. . . . Physiologie.
 GIROUD. . . Histologie.
 HAGUENAU. . Pathologie médicale.
 HALPHEN. . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD. . . Pharmacologie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique
 JOANNON. . . Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME. . . Obstétrique.
 LANTUÉJOL. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.

MM.

LEMAIRE. . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF. . . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J LÉVY. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 MOREAU. . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN. . . Pathologie médicale
 OBERLING. . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE. Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÈNÈQUE. . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIER. . Pathologie expérimentale.
 TURPIN. . . . Pathologie médicale.
 VIGNES. . . . Obstétrique.
 WILMOTH. . . Pathologie chirurgicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE. . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET. . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI . .	} Clinique médicale.	BASSET. .	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE		BROCQ . .	
AUBERTIN .		CADENAT .	
BRULÉ . .		GATELLIER.	
CHABROL. .		HEITZ-BOYER	
CHIRAY . .		MOURE. .	
DONZELOT .		QUÉNU. .	
DUVOIR . .		SCHWARTZ	
LIAN . . .		VELTER .	
PASTEUR-VAL- LÉRY-RADOT			
SÉZARY . .			

ECALLE . .	} Clinique obstétricale.
GUÉNIOT. .	
LE LORIER .	
LÉVY-SOLAL.	
METZGER. .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.
FREY.	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MA FEMME

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la présidence
de notre thèse.*

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AMEUILLE

Médecin de l'Hôpital Cochin.

*Qui nous a suggéré le sujet de
ce travail et nous a ouvert la porte
de son service. Qu'il veuille bien
trouver ici le témoignage de notre
profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEJARD

Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

*Pour l'aide si bienveillante qu'il
nous a apportée. Témoinage de
vive reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES-PHILIPPE LELONG

Médecin-chef des Sanatoriums du département de la Seine
à Hauteville (Ain).

*En témoignage de vive reconnaissance pour l'accueil si cordial
qu'il nous a réservé et les précieux
conseils qu'il nous a donnés pendant
notre séjour comme interne
aux Sanatoriums de Belligueux-
l'Albarine.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE NANTES

Stage.

Monsieur le Professeur Charles MIRALLIÉ (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur Léon SOURDILLE (*in memoriam*).

Externat.

Hospice Saint-Jacques.

Monsieur le Docteur BAHUAUD.

Madame le Docteur Y. POUZIN MALÈGUE.

Hôtel-Dieu.

Monsieur le Docteur Léon SOURDILLE (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur Georges MOUTIER.

Monsieur le Professeur Gustave BUREAU.

Internat.

Hôpital-sanatorium Laënnec.

Madame le Docteur Y. POUZIN-MALÈGUE.

Hospice Saint-Jacques.

Monsieur le Docteur L. THIBAUD.

Hôtel-Dieu.

Monsieur le Professeur Urbain MONNIER (*in memoriam*).

Monsieur le Professeur GROSSE (*in memoriam*).

Monsieur le Professeur Henri LERAT.

Monsieur le Professeur E. PICHAT.

Monsieur le Docteur L. LÉVESQUE (*in memoriam*).

Monsieur le Docteur J. VIEL.

Monsieur le Docteur F. GAUDIN.

Monsieur le Professeur J. SÉBILLEAU.

Témoignage de profonde reconnaissance.

TRAITEMENT DES SEPTICÉMIES STAPHYLOCOCCIQUES

par les Injections intra-veineuses de Bactériophage de d'Hérelle

INTRODUCTION

L'on sait quelle gravité de pronostic s'attache aux septicémies à staphylocoques et le peu de prise qu'offrent ces affections à la thérapeutique. Malgré en effet les multiples traitements qui leur sont opposés habituellement, la mortalité oscille encore entre 85 et 90 pour cent.

Or depuis quelques années l'entrée en ligne de la bactériophagie intra-veineuse semble avoir modifié ce pronostic.

Lors de notre séjour dans le service de M. le D^r Ameuille à l'hôpital Cochin un malade entré salle Chauffard pour pleurésie purulente staphylococcique ayant provoqué une septicémie de la plus haute gravité a vu son état transformé en quelques jours par deux injections intra-veineuses de Bactéstaphyphage.

C'est cette observation qui plaide d'une façon si éloquente en faveur de la nouvelle méthode que M. le D^r Ameuille a bien voulu nous confier.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner.

Après un court exposé sur le bactériophage nous rapporterons l'observation de ce malade ainsi que quelques cas déjà publiés.

Nous essayerons de montrer quel peut être le processus d'action du principe lytique lancé dans la circulation sanguine; quels sont les indications et les inconvénients de la méthode, enfin quelle doit être la technique des injections intra-veineuses de bactériophage.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Si l'explication du phénomène de la lyse bactérienne transmissible ne date que de 1917 les premières constatations de ce phénomène remontent à 1909.

A cette époque d'Hérelle qui étudiait au Mexique une maladie contagieuse d'origine bactérienne sévissant sur les sauterelles, voulait dans le but de détruire ces insectes, provoquer artificiellement des épidémies mortelles sur leurs larves.

Il fut frappé en étudiant le cocobacille de ces sauterelles, des aspects curieux des cultures ensemencées au moment du déclin de la maladie.

Retrouvant les mêmes irrégularités de cultures dans les maladies humaines, c'est en 1916 qu'il arriva à expliquer la nature et l'origine de ce phénomène en étudiant à l'hôpital Pasteur l'évolution bactériologique et clinique d'une dysenterie bacillaire.

Les ensemencements quotidiens des déjections de ce dysentérique ayant donné des cultures normales de Bacilles de Shiga durant la maladie, brusquement restèrent stériles le jour où le malade commença à s'améliorer. Puis ajoutant à une émulsion franchement louche de bacilles de Shiga virulents quelques gouttes de ce bouillon resté stérile, d'Hérelle vit se produire la clarification absolue de l'émulsion en une dizaine d'heures. Il put répéter la même expérience de multiples fois en ajoutant quelques gouttes de l'émulsion qui venait d'être clarifiée à une émulsion où pullulaient les bacilles de Shiga.

C'est à la suite de cette expérience que d'Hérelle fit part

à l'Académie des Sciences, de la découverte d'un principe lytique, microbe invisible, antagoniste du bacille dysentérique qu'il nomma le Bactériophagum intestinale.

Dès lors d'Hérelle et de nombreux auteurs décelèrent pour d'autres microbes un principe bactériophagique analogue et surtout mirent à profit l'action thérapeutique qu'on pouvait déduire de cette découverte.

LE PHENOMENE DE D'HERELLE OU DE BACTERIOPHAGIE

Le phénomène de bactériophagie se manifeste sous deux aspects suivant qu'on l'observe sur milieu liquide ou solide.

a) Sur milieu liquide il se caractérise par la clarification de l'émulsion bactérienne ensemencée avec une goutte de liquide bactériophage. Cette émulsion est devenue en quelques heures limpide et stérile, a acquis la propriété de clarifier et stériliser une nouvelle émulsion bactérienne.

Ce pouvoir de dissolution en série et de régénération du principe bactériophage au cours de cette dissolution caractérise le principe de la lyse transmissible, c'est-à-dire de la bactériophagie.

b) Sur milieu solide le phénomène de la lyse transmissible donne naissance à des îlots circulaires dans lesquels la gélose apparaît sans culture alors que tout autour le microbe s'est abondamment développé.

Or si avec l'anse de platine l'on touche à l'un de ces îlots et qu'on la plonge ensuite dans un tube contenant une émulsion bien louche d'une bactérie de même espèce, l'on assiste dans les quelques heures suivantes à la dissolution des germes.

La formation de ces îlots a permis à d'Hérelle de supposer que le principe de la lyse se trouve à l'état discontinu c'est-à-dire corpusculaire, les îlots dessinés sur la gélose représentant des colonies pures de corpuscules bactériophages.

Il est arrivé à démontrer cette hypothèse par le procédé des dilutions en série.

Ainsi le phénomène de la lyse serait dû à un corpuscule mais celui-ci jusqu'à ce jour n'a pu être décelé au micros-

cope. D'après d'Hérelle il mesurerait de 20 à 30 millicrons.

En revanche le phénomène de bactériophagie peut être suivi sous le microscope dans ses différentes phases.

Pendant la première phase qui dure environ une demi-heure, la bactérie sensible est pénétrée par les corpuscules bactériophages. L'on voit dans un champ au milieu de bactéries normales quelques-unes qui se gonflent; puis ces bactéries gonflées, allongées, « éclatent en bombes »; il ne reste plus qu'un nuage floconneux à leur place qui bientôt disparaît complètement.

Ce phénomène de bactériophagie ainsi résumé demande pour qu'il s'observe avec autant de netteté et de régularité des conditions optima qui peuvent être résumées comme suit :

1° Il faut une bactérie sensible au bactériophage qui soit jeune, vivante, non altérée;

2° Il faut un bactériophage au maximum de virulence;

3° Il faut un milieu favorable au phénomène de la bactériophagie, ce milieu étant celui qui convient le mieux à la bactérie destinée à être lysée.

La lyse est aussitôt contrariée par toute variation apportée à l'une de ces trois conditions.

De l'influence du milieu.

De multiples agents ont une action nocive sur le bactériophage *in vitro*. Il peut perdre sa virulence ou être tué et il est quelquefois difficile de dire s'il est l'un ou l'autre. Ce qui importe d'ailleurs c'est que le phénomène ne se reproduit plus.

Ainsi le bactériophage est détruit par la chaleur à 75°; inactivé par les rayons ultra-violets, alors que le radium est sans action sur lui. La lyse ne peut se produire que dans un pH compris entre 2,5 et 8,4.

Il est influencé : par les corps chimiques minéraux tels que le fluorure de sodium, le bichlorure de mercure, le cyanure de potassium, le sulfate de cuivre; par les corps chimiques organiques, alcool, éther, acétone, formol et sur-

tout par les dérivés des sels de quinine. Il n'est pas influencé par le soufre et l'argent colloïdal, mais l'est par les matières colorantes, trypaflavine en particulier.

Mais *in vivo* c'est l'organisme qui constitue le milieu dans lequel doit agir le bactériophage inoculé dans un but thérapeutique. Le sérum normal, le suc gastrique, le liquide d'ascite, les urines sont sans influence sur lui. Mais dans certaines circonstances le sérum sanguin peut être susceptible de s'opposer en partie ou en totalité au phénomène de lyse.

De la virulence du bactériophage.

Si l'on se sert de plusieurs bactériophages pour provoquer la lyse d'une même souche bactérienne l'on s'aperçoit qu'il existe des différences quelquefois considérables dans l'activité de chacun d'eux et réciproquement les différentes espèces bactériennes se comportent différemment à l'égard d'un bactériophage donné. De plus la virulence d'un bactériophage n'est pas une qualité immuable; elle peut s'atténuer et phénomène inverse plus intéressant quant au point de vue thérapeutique la virulence d'un bactériophage peut s'exalter *in vitro* et *in vivo*. Mais il existe une grande différence entre une race adaptée dans un organisme vivant et une autre adaptée par des passages successifs en laboratoire.

Enfin autre fait important. Si l'on ensemence une culture contenant plusieurs germes avec un bactériophage celui-ci lysera d'abord les souches bactériennes vis-à-vis desquelles il possède une virulence maxima. Mais si l'on fait des passages successifs en présence de ces cultures combinées, ce bactériophage est susceptible d'exalter sa virulence contre les bactéries attaquées en un temps beaucoup plus court que si les passages avaient lieu sur germes séparés.

De la résistance de la bactérie.

C'est une loi générale que tout être vivant réagit vis-à-vis de l'agent qui l'attaque.

Si les conditions favorables à une lyse complète et rapide

ne sont pas réalisées, il peut arriver qu'une culture ayant subi la lyse se trouble à nouveau par le développement secondaire de bactéries résistantes. C'est ainsi que sous l'influence de l'acquisition de la résistance, il peut se produire des formes bactériennes infra visibles susceptibles de redonner la forme ordinaire visible. Sur ces ultra-virus le bactériophage n'a pas d'action.

Il découle de ces constatations que lorsqu'on inocule à un malade du bactériophage, il faut être certain que cette suspension de corpuscules ne donnera pas de cultures secondaires, sinon ce serait tuer par septicémie suraiguë le malade que l'on voulait guérir.

Le bactériophage être vivant.

D'Hérelle affirme que le phénomène de la lyse transmissible est dû à un corpuscule vivant parce que dit-il il possède le critérium de la vie.

Il a un pouvoir d'assimilation vraie et est doué du pouvoir d'adaptation. Il satisfait au corollaire de chacune de ces deux propriétés, pour l'assimilation, la multiplication et pour l'adaptation, la variabilité des caractères chez un même être. De plus ce corpuscule secréterait un ferment lytique; la sécrétion d'un ferment soluble implique l'existence d'un métabolisme et par là classe le bactériophage parmi les êtres vivants. Ce serait donc une forme bactérienne filtrante.

Du bactériophage chez l'individu sain et chez l'individu malade. Son comportement, son rôle dans l'immunité.

Nombreux sont les microbes sensibles à la bactériophagie et parmi ceux-ci les uns sont attaqués par toutes les races de bactériophage, les autres que par une seule. Le staphylocoque se classe parmi les seconds.

C'est dans l'intestin de l'homme et de l'animal que se rencontrent des races de bactériophage. En particulier il en existe une vivant en symbiose avec le bactérium coli. De multiples races peuvent être retirées de la terre et de l'eau.

Suivant le conseil de d'Hérelle, pour comprendre les phénomènes déclanchés entre le bactériophage et le microbe, dans la maladie il faut suivre le processus d'adaptation du principe lytique au cours d'une dysenterie bacillaire.

Ce processus comprend trois phases :

Dans une première phase le bactériophage normal de l'intestin du malade commence par exalter sa virulence vis-à-vis du bactérium coli.

Dans une deuxième phase cette virulence s'étend au bacille de Shiga type (souche de laboratoire).

Dans une troisième phase la virulence s'étend au bacille isolé des selles du malade au début de la maladie.

Pendant les deux premières phases, le malade continue son évolution, à la troisième la guérison survient.

Ainsi suivant l'expression de d'Hérelle la guérison est la conséquence de la bactériophagie *invivo* et les fluctuations de la virulence du bactériophage et la résistance de la bactérie pathologique marcheraient de pair avec l'état du malade.

Suivant le comportement du bactériophage vis-à-vis de l'agent pathogène il peut donc se produire de nombreuses éventualités.

1° Si l'adaptation du bactériophage intestinal au parasitisme du germe infectant est immédiate, la maladie avorte.

2° Si l'adaptation est retardée la maladie éclate et l'amélioration débute juste au moment où le bactériophage domine la résistance de la bactérie.

3° S'il n'y a pas d'adaptation, il ne peut y avoir aucune lutte du bactériophage contre la bactérie; celle-ci se développe librement et le malade succombe.

4° Enfin dans certains cas, la bactérie pathogène acquiert une résistance absolue vis-à-vis du bactériophage quelle que soit la virulence de ce dernier, la bactérie peut se développer librement et ainsi entraîner la mort du malade.

Tel est le phénomène de la bactériophagie observé au cours de la dysenterie à bacille de Shiga, mais le bactériophage est capable de quitter l'intestin son habitat normal pour gagner la circulation, les tissus, en un mot le lieu où se trouvent des germes pathogènes.

Ainsi dans un furoncle, un anthrax, on a pu déceler la présence d'un bactériophage actif adapté au germe en cause au moment de la guérison de la lésion.

Enfin au cours d'une épidémie le bactériophage peut prévenir, immuniser. En effet si l'on absorbe un bactériophage actif et adapté, provenant de quelqu'un guéri d'une maladie et qu'à ce moment l'on contracte l'agent pathogène de cette maladie, celui-ci sera aussitôt détruit par le bactériophage.

Ainsi la guérison est aussi contagieuse que la maladie elle-même et la transmission de l'immunité au cours d'une épidémie se fait de la même manière et par les mêmes voies que l'agent pathogène.

De la bactériophagie provoquée.

De même que le bactériophage produit la lyse *in vitro*, de même il la produit *in vivo*.

Nous avons vu que le phénomène de lyse exige *in vitro* des conditions indispensables tenant à la bactérie, au bactériophage et enfin au milieu dans lequel doit se produire la lyse.

De même pour obtenir le succès *in vivo*, ni la virulence du bactériophage, ni la sensibilité de la bactérie, ne constituent à elles seules des conditions suffisantes, il faut que le milieu soit favorable.

Certains auteurs ont porté leur attention sur la virulence du bactériophage et avant de l'inoculer *in vivo* ont voulu lui faire acquérir son maximum de virulence vis-à-vis de la bactérie à attaquer par des passages successifs *in vitro*. Ainsi il faudrait faire un auto-bactériophage mais comme le fait remarquer d'Hérelle il faudrait des semaines pour le préparer.

D'autres auteurs ont pensé que le succès résidait dans la vérification préalable de l'état de la sensibilité de la bactérie vis-à-vis du bactériophage à inoculer, mais l'expérience a appris qu'un bactériophage inoculé *in vivo* pourrait s'adapter.

Mais surtout l'expérience a montré que dans certains cas alors que le bactériophage était virulent et la bactérie sen-

sible le traitement par le bactériophage était cependant suivi d'insuccès.

En effet le sérum sanguin qui normalement n'a aucune influence sur le phénomène de lyse peut dans certaines conditions s'opposer à l'éclosion de ce phénomène soit en conférant à la bactérie la résistance à la lyse, soit en inactivant le bactériophage lui-même. C'est cette seconde action qui a été bien mise en évidence.

Si l'on injecte par plusieurs fois du bactériophage à un individu, son sérum peut acquérir des propriétés antiphages. Mais ces propriétés antiphages, pour des raisons encore mal élucidées, peuvent se développer spontanément. Cela se comprend d'ailleurs si l'on se rappelle que le tube digestif de l'homme contient normalement des bactériophages vivant en symbiose avec les microbes du milieu intestinal. C'est sans doute lors de l'exaltation de certains de ces germes stimulant du même coup la virulence du bactériophage, qu'apparaissent dans le sérum des propriétés spécifiques antiphages.

DES DIFFÉRENTES THÉORIES SUR LA NATURE DE LA LYSE BACTÉRIENNE TRANSMISSIBLE

Tel est l'exposé des phénomènes de la bactériolyse transmissible et les conceptions de d'Hérelle sur sa nature, conceptions soutenues par de nombreux auteurs parmi lesquels il faut citer A. Raiga qui s'est particulièrement occupé de l'application thérapeutique du bactériophage.

Mais ces conceptions ne sont pas admises universellement. La nature du bactériophage est contestée et le mode d'action du principe lytique inoculé *in vivo* a reçu de nombreuses explications.

A côté de la théorie de d'Hérelle les nombreuses hypothèses qui ont été proposées pour expliquer le phénomène de bactériophagie peuvent se résumer à deux :

1° La bactériophagie est due à un principe chimique étranger à la bactérie qui subit la lyse ;

2° La bactériophagie est due à un principe chimique ou vivant provenant de la bactérie qui subit la lyse.

La première hypothèse est due à Kabeshima; un catalyseur d'origine leucocytaire existant dans l'intestin activerait une prodiastase contenue dans ces bactéries et qui les lyserait.

Cette théorie est peu soutenable et a été à peu près abandonnée.

Sur la deuxième hypothèse à savoir que la lyse est régie par un principe d'origine bactérienne, trois théories ont été édifiées.

L'une admet que le bactériophage est une autolysine bactérienne normale.

La deuxième qu'il est une autolysine bactérienne anormale.

La troisième enfin qu'il n'est qu'une forme bactérienne filtrante capable de détruire la bactérie.

De nombreux auteurs parmi lesquels Davinson, Pico, Weinberg, Asnar, considèrent que sous une influence décharnante d'ordre extérieur, une autolysine normale est libérée des bactéries. Détruisant de nouvelles bactéries celles-ci libéreraient à leur tour de nouveaux principes autolytiques et ainsi le cycle pourrait se continuer. Mais l'autolyse est chose inconstante, non transmissible, ne se produit pas dans les mêmes conditions que le phénomène de d'Hérelle et paraît ne rien avoir de commun avec lui.

La théorie leucocytaire de Bordet et Ciuca permet d'expliquer la transmission du phénomène de d'Hérelle en série sous l'influence d'une autolysine anormale.

Si on injecte plusieurs fois dans la cavité péritonéale d'un cobaye une émulsion de Coli et que quarante-huit heures après on extrait par ponction l'exsudat péritonéal réactionnel, il lyse le Coli. Le phénomène est reproductible et le lysat injecté dans le péritoine d'un cobaye qui a préalablement reçu une dose mortelle de Coli permet à l'animal de guérir.

Bordet et Ciuca admettent que les leucocytes dont l'exsudat péritonéal est très riche ont vicié le métabolisme micro-

bien et que cette viciation nutritive est héréditaire puisqu'elle se transmet en série.

Mais les objections que peut soulever cette théorie sont nombreuses. Il est difficile d'admettre une viciation héréditaire du métabolisme microbien; de plus cette expérience de Bordet et Ciuca n'est pas réalisable d'une façon constante. Enfin, sous l'influence de l'irritation réactionnelle ce peut être le principe lytique qui, passant de l'intestin dans le péritoine a provoqué la lyse des microbes injectés.

Si les leucocytes jouaient un rôle actif dans l'élaboration du principe lytique c'est dans le sang qu'on devrait trouver ce dernier, or ceci est exceptionnel.

Enfin, dernière hypothèse soutenue par Bail, la bactériolyse serait due à une forme bactérienne filtrante. Mais les formes filtrantes des microbes connus semblent plutôt être la conséquence de la bactériophagie que sa cause.

DES DIFFÉRENTES THÉORIES DE L'ACTION DU BACTÉRIOPHAGE EN THÉRAPEUTIQUE

Nous avons vu que si l'on admet en entier la théorie de d'Hérelle rien n'est plus simple d'expliquer le processus d'action du bactériophage en thérapeutique. Mais s'il est facile de comprendre l'ensemble des phénomènes qui se produisent lorsque l'on emploie le principe lytique localement ou par voie buccale, il devient plus difficile d'entrevoir toutes les réactions qui peuvent se passer dans l'organisme lorsqu'il est introduit par voie parentérale.

Une préparation de bactériophage destinée à la thérapeutique contient en effet trois éléments.

a) Un véhicule qui est une solution peptonée ou non renfermant.

b) Des produits de lyse provenant des germes attaqués par la Bactériolyse.

c) Enfin les corpuscules bactériophages suivants d'Hérelle.

Ainsi la thérapeutique par le bactériophage se montre d'emblée une thérapeutique complexe qui peut sans doute agir de plusieurs façons.

Si le bactériophage est introduit localement, dans une plaie en instillation par exemple, ou bien s'il est pris par voie buccale pour lutter contre une infection intestinale, il est logique d'admettre que tout se passe *in vivo* comme *in vitro* et que la lyse se produira sur les germes contre lesquels on veut agir exactement comme au laboratoire et la clinique semble bien donner raison à cette façon de penser.

Mais si le bactériophage est introduit par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, le problème se complique aussitôt.

D'emblée en effet il est lancé dans la circulation : des peptones si la solution en contient, des produits de lyse bactérienne, enfin les corpuscules bactériophages.

Que peut-il donc se produire et quel peut être le processus de guérison ?

Rien n'est plus simple si l'on admet la théorie classique. Le milieu étant favorable, le bactériophage actif et la bactérie attaquée sensible, il y a bactériophagie. Les germes contre lesquels on voulait lutter sont lysés rapidement ou progressivement.

Mais l'injection de peptones et surtout des produits de lyse ne doit pas rester sans effet sur l'organisme.

Ainsi d'aucuns se sont demandés si :

1° Le germe est détruit par l'agent microbien qu'est le bactériophage.

2° Les résultats obtenus ne sont pas provoqués par la réaction spécifique aux produits microbiens injectés.

3° Il s'agit simplement d'une action protéinothérapique non spécifique.

Aussi plusieurs auteurs, Bazy en particulier, retenant ces hypothèses puis comparant les résultats thérapeutiques obtenus dans les affections staphylococciques par les injections d'endococcine (qui est un lysat) et de vaccin de Delbet (qui contient lui aussi des produits de lyse) avec ceux obtenus par traitement bactériophagique et constatant la similitude des résultats et de quelques réactions de l'organisme, conclut que lorsqu'on emploie le bactériophage antistaphylococcique dans un but thérapeutique tout se passait comme si le principe lytique n'intervenait pas.

Le bactériophage agirait de la même façon que l'endococcine, le vaccin de Delbet, etc.

D'autres ont soutenu que l'action du bactériophage était semblable à tous points de vue à celle de la bactériothérapie, à la tuberculine.

En résumé si l'on admet que sur le vivant le bactériophage injecté, lyse les microbes pathogènes sur lesquels on veut agir, d'autres réactions plus ou moins complexes entrent en même temps en ligne et favorisent le processus de guérison. Bien plus les microbes lysés *in vivo* par le bactériophage en répandant leurs produits dans l'organisme provoquent du même coup des réactions de défense qui viennent s'ajouter encore à ceux du principe lytique.

CHAPITRE II

DE L'EMPLOI DU BACTERIOPHAGE EN THERAPEUTIQUE. LE BACTERIOPHAGE EN INJECTION INTRAVEINEUSE DANS LES SEPTICEMIES A STAPHYLOCOQUES

La découverte de la lyse bactérienne transmissible fit entrevoir d'emblée quelles applications thérapeutiques nombreuses l'on pouvait attendre de ce phénomène. C'est d'Hérelle lui-même qui posa les grands principes de la bactériophagie en thérapeutique et fit la première tentative suivie de pleins succès, en 1919 sur un enfant du service de Hutinel atteint de dysenterie bacillaire.

Et bientôt d'Hérelle et d'autres auteurs en particulier Gratia pour le staphylocoque découvrirent de nombreux autres microbes qui pouvaient présenter dans d'autres conditions le même phénomène lytique que celui du bacille de Shiga. Automatiquement la bactériophagie provoquée fut essayée dans les maladies qui avaient pour cause l'un quelconque ou plusieurs de ces germes.

De plus les nombreux faits cliniques observés firent ressortir ce grand principe de la thérapeutique par le bactériophage à savoir que pour être suivie de succès il faut : opposer un bactériophage actif à une bactérie sensible dans un milieu favorable là où se trouve cette bactérie à détruire.

Ainsi a-t-on affaire à une plaie, il faut y introduire le bactériophage ; veut-on soigner une méningite à staphylocoque, il faut injecter le staphyphage dans le canal rachidien ; veut-on s'attaquer à une septicémie, il faudra prendre la voie endo-veineuse pour atteindre le germe.

Actuellement la dysenterie bacillaire, les fièvres typhoïdes,

le choléra asiatique, la peste bubonique, les diarrhées, les affections à colibacilles, les affections à staphylocoques sont traités avec plus ou moins de succès par le bactériophage de d'Hérelle.

Et ce sont certainement ces dernières, les affections à staphylocoques étant donné leur multiplicité qui ont reçu avec des résultats divers les applications les plus nombreuses de la méthode.

Dans les plaies suppurantes, dans ses manifestations cutanées, urinaires, otitiques, méningées mêmes, le staphylocoque a vu lui être opposé comme moyen thérapeutique le bactériophage de d'Hérelle.

Cependant les septicémies à staphylocoques, une des manifestations les plus sévères de ce germe, paraissent être les dernières affections qui aient bénéficié du traitement par le bactériophage.

L'on connaît la gravité de ces septicémies et leur évolution presque fatale (80 à 90 pour cent de morts) malgré les nombreux traitements jusque là proposés parmi lesquels il faut retenir : l'abcès de fixation, les injections d'électrocuprol, l'immuno transfusion.

Or l'entrée en ligne de la bactériophagie intra-veineuse paraît avoir modifié ce pronostic si l'on en juge par les résultats hautement encourageants rapportés par de nombreux auteurs.

La première observation semble remonter à 1929 et a fait le sujet d'une publication à la Société de chirurgie des hôpitaux de Paris. Bientôt A. Gratia et Gosset, Sauvé et Jacquemaire, Clémenceau appliquèrent cette thérapeutique à leurs quelques cas de septicémies staphylococciques et en retirèrent des résultats éclatants.

Après avoir reproduit l'observation si éloquente du malade traité par M. le Dr Ameuille et Lejard et qui fait le sujet de ce travail, nous résumerons quelques observations déjà publiées afin de pouvoir montrer plus facilement quels peuvent être les indications, la technique et les inconvénients des injections intra-veineuses de bactériophage dans les septicémies staphylococciques.

OBSERVATION DU MALADE TRAITE

PAR M. LE DOCTEUR AMEUILLE ET LEJARD

M. F..., âgé de 37 ans, mécanicien entre dans le service salle Chauffard le 12 décembre 1934 pour une pleurésie gauche dont le début remonte à quinze jours environ.

Au mois d'octobre il a reçu trois injections de propidon pour un furoncle du poignet compliqué d'une lymphangite s'étendant à tout l'avant-bras et d'une adénite axillaire.

Il a pu reprendre ses occupations au bout de quinze jours, mais deux semaines plus tard la fièvre, la courbature, l'obligent à s'aliter de nouveau. C'est alors que se précisent peu à peu les signes d'épanchement pleural gauche.

A son entrée le malade très amaigri, ayant perdu douze kilos en six semaines, a le visage blafard, les muqueuses peu colorées. Il est prostré dans son lit, le corps couvert de sueurs et répondant difficilement aux questions. Son aspect fait redouter une infection grave. La fièvre oscille entre 39° et 40°, le pouls est rapide hypotendu (T. A. Vaquez 12. 8.)

Le malade attire l'attention sur le thorax que par une sensation vague d'endolorissement de la base gauche. Il ne tousse pas, n'expectore pas. Il est dyspnéique, les lèvres un peu cyanosées.

A l'examen l'abolition des vibrations locales, la matité occupent les deux tiers inférieurs du poumon gauche jusqu'à la pointe de l'omoplate. Il n'y a pas de circulation collatérale ni de modification d'aspect de la peau.

L'auscultation fait entendre en arrière un souffle dont le timbre est intermédiaire entre celui du souffle tubaire et du souffle pleural et quelques râles sous-crépitaux. Le foie sensible déborde légèrement les fausses côtes, l'abdomen est météorisé, douloureux, la rate normale, les fosses lombaires sont normales, indolores. Les urines sont foncées, rares, 250 à 300 grammes ne renfermant ni albumine, ni sucre.

La radiographie faite le 15 novembre montre une opacité de

la moitié inférieure de l'hémithorax gauche à limite supérieure floue.

Une première ponction pleurale faite le 6 novembre avant l'admission dans le service avait retiré quelques centimètres cubes d'un liquide séro-fibrineux louche contenant des polynucléaires altérés. Aucun germe à l'examen direct.

Le 15 novembre la ponction exploratrice répétée en plusieurs points est blanche. Une hémoculture faite à cette date est négative. Le 16 novembre nouvelle ponction blanche. Le 19 novembre une ponction faite dans la ligne axillaire retire un liquide purulent. La radio faite après injection de quelques centimètres cubes de lipiodol montre qu'il s'agit d'une pleurésie de la grande cavité.

Depuis son entrée à l'hôpital le malade reste prostré, la fièvre oscille entre 38°5 et 39°5 non influencée par les injections intra-veineuse d'alcool.

Le 19 le malade est opéré : pleurotomie simple faite sur la ligne axillaire après anesthésie locale, mise en place d'un drain irréversible. Les suites opératoires sont bonnes : le premier jour s'écoule 800 grammes de pus renfermant à l'examen direct et à la culture du staphylocoque doré. La fièvre s'abaisse à 38° puis à 37°5 ; le 6^e jour le drain est retiré.

Quatre jours plus tard la température s'élève à 39°. Aussitôt une pleurotomie large avec résection de deux côtés est pratiquée, bien supportée par l'opéré dont l'état s'est déjà amélioré. A l'intervention on trouve peu de pus surtout des fausses membranes.

Quinze jours après la deuxième intervention la cavité pleurale se cicatrise normalement, la pleurésie semble définitivement guérie, la température est normale mais le malade reste très fatigué et ne peut dormir.

Le 10 décembre la fièvre remonte en flèche à 40° s'accompagnant d'un frisson prolongé, l'hémoculture est positive, renfermant des staphylocoques dorés.

Le 12 décembre on fait une injection intra-veineuse de 5 centimètres d'un staphylophage préparé en milieu non peptoné et dilué dans 250 centimètres cubes de sérum physiologique. Elle dure trois quarts d'heure et déclanche instantanément un frisson généralisé violent, avec angoisse respiratoire, poussée thermique à 39°, refroidissement des extrémités.

La fièvre persistant à 38°, une deuxième injection de cinq centi-

mètres cubes de staphylophage diluée est faite le surlendemain.

14. La réaction est encore plus violente que la première.

Après une dernière poussée le 15 à 38°8, la température atteint définitivement 37° et surtout l'état du malade est transformé.

Il paraît plus reposé, la langue est humide, le pouls encore instable est moins rapide.

Le 22 décembre, sept jours plus tard, nouvel incident, un phlegmon périnéphrétique gauche presque complètement indolore se révèle par l'empâtement et l'œdème de la région lombaire. L'incision fait couler un pus abondant et la cicatrisation se fait normalement. La température est à 37. Le 18 janvier le malade quitte l'hôpital complètement guéri.

OBSERVATIONS DEJA PUBLIEES

OBSERVATION I

(Par Daviou, interne des hôpitaux. Rapport de M. Gouverneur.
Soc. Nat. de Chirurgie, 23 octobre 29).

M^{me} L..., 45 ans, blessée au talon droit le 14 juillet fait un abcès qui doit être incisé, dix jours après apparition d'un abcès du sein accompagné de fièvre. Son incision ne fait pas baisser la température. Le 6 août la température persistant, de violentes douleurs lombaires droites apparaissent et obligent la malade à se faire hospitaliser à la Charité.

A ce moment état infectieux marqué mais aucun signe probant de phlegmon périnéphrétique. L'examen des urines est négatif à tous points de vue. On institue un traitement par le vaccin antistaphylococcique de l'Institut Pasteur. Les injections sont suivies de phénomènes de choc et n'améliorent en rien la malade. Le 10 août, apparition d'un phlegmon profond de la fesse gauche. Le 12, hémoculture positive révélant du staphylocoque. Le 13 incision de l'abcès, staphylocoque doré. La température reprend les jours suivants avec apparition d'un abcès profond de l'avant-bras droit. Hémoculture positive le 17 août. Les localisations pyohémiques se multiplient les jours suivants, bras gauche, épigastre, fesse droite. Le 21, incision de l'abcès du bras gauche. Les jours suivants les douleurs lombaires reprennent. Le staphylocoque est décelé dans les urines.

Le 28, incision d'un abcès périnéphrétique droit et des localisations de l'épigastre du bras gauche, de la fesse droite. La température jusque-là irrégulière descend aux environs de la normale. A partir du 1^{er} septembre on donne à la malade du bactériophage par voie buccale et en pansement, traitement qui n'est suivi d'aucune amélioration.

Le 3, la température reprend, la veille est apparu un nouvel abcès de la région thoracique droite. Le 4 septembre, devant la continuation évidente des phénomènes de septicopyohémie, on pratique une injection intra-veineuse de 50 centimètres cubes d'un auto-bactériophage préparé spécialement par M. le docteur d'Hérelle lui-même pour cet usage. Ces 50 centimètres cubes sont dilués dans 350 centimètres cubes de sérum isotonique et l'injection est poussée en une heure et demie. Aucune réaction pendant l'injection mais une demi-heure après la malade est prise d'un frisson intense qui dure une heure ; la température monte à 40. Trois heures après tout est fini.

Le lendemain la malade accusait une sensation de bien-être. Le nodule thoracique n'était plus douloureux et s'est résorbé spontanément. Il n'est plus apparu d'abcès, la température n'est plus remontée. Tous les accidents ont régressé immédiatement. Pansement des abcès incisés au bactériophage. Le 29 septembre la malade sort complètement guérie.

OBSERVATION II.

(Rapport de A. Gosset. *Soc. Nat. de Chirurgie*, 6 nov. 29).

Homme de 26 ans, atteint de phlegmon diffus du bras gauche s'étendant à la moitié supérieure de l'avant-bras, est traité par des instillations de bactériophage dans les multiples fistules que présente la partie malade. Aucun résultat n'est enregistré. Entre temps apparaît successivement une funiculite gauche, une localisation douloureuse au coude droit, une périphlébite de la saphène gauche avec trois abcès.

Le staphylocoque trouvé dans le phlegmon est phago résistant, le germe extrait de la cuisse par ponction est au contraire lysable. Une hémoculture faite est négative.

Une injection intra-veineuse de 5 centimètres cubes de stock staphyphage dilué dans 350 centimètres cubes de sérum physiologique est faite lentement en trois quarts d'heure.

Aussitôt après le malade est pris d'un violent frisson prolongé, la température monte à 40°5. Le soir elle redescend à 37°3. Dès le lendemain la rougeur de la saphène disparaît, les abcès se résorbent en trois jours : la température qui était remontée un peu baisse rapidement et l'apyrexie est obtenue en quelques jours. Ce délai est expliqué par la dualité des germes en cause au point de vue de leur résistance vis-à-vis du bactériophage, la pyohémie guérie, la suppuration du bras dure encore quelques jours et le malade sort complètement rétabli.

OBSERVATION III

(Rapport de Brulé et Sauvé. *Soc. Nat. de Chirurgie*, 1932, p. 491).

M. H..., ingénieur présente depuis un an divers furoncles et abcès. En mai fait un volumineux abcès du creux ischio-rectal qui après incision est lavé au bactériophage. Guérison complète en six jours, la température étant tombée de 40° à 37° dès le lendemain de l'intervention.

En septembre refait un abcès juxta-mastoïdien gauche qui traité par des injections massives de propidon se résorbe. Mais huit jours après la résorption le malade présente tous les signes d'un état typhoïdique grave, la température oscille à 40°5.

Au bout de huit jours son état n'a fait que s'aggraver, faciès plombé, langue rosée, carphologie, température au-dessus de 40°. Pouls 140. On constate de plus, une ostéomyélite de la diaphyse fémorale, une arthrite louche du genou correspondant un point douloureux tibial, une localisation de la base du poumon droit. Une hémoculture est faite et montre du staphylocoque doré.

Une ouverture de 12 centimètres est faite et draine l'énorme abcès de la cuisse dont la plaie est désormais lavée au bactériophage. L'opéré qui n'était qu'un moribond résiste à l'opération mais après une légère amélioration son état redevient aussi grave qu'avant, la température remonte à 40°5. On décide de tenter le bactériophage intra-veineux mais étant donné son état il est fait au malade une transfusion sanguine de 400 centimètres cubes la veille de l'intervention. Le lendemain il est injecté 3 centimètres cubes de bactériophage dilué dans 120 centimètres cubes de sérum isotonique par voie endo-veineuse. Une heure après l'injection apparaît un choc formidable. Frisson intense et prolongé avec sensation de mort prochaine, la température monte à 42°, le pouls

devient incomptable. Les injections d'huile camphrée, d'adrénaline et de sérum rétablissent la situation.

La température qui était de 40° à 10 heures, monte à 42° à midi, redescend une heure après à 39°5, à 14 heures elle est de 38°8, à 16 heures de 38°4, à 18 heures de 37°6. En même temps le malade reprend conscience et accuse une euphorie extraordinaire. La température remontant le lendemain à 40° pour aider le bactériophage dans sa lutte contre les antiphages il est fait une injection d'auto-hémothérapie de 20 centimètres cubes, le lendemain la température descend à 39° et en quatre jours atteint en lysis 37°5. Entre temps l'état général est transformé, le foie qui avait fait jusque-là l'accordéon descendant jusqu'à l'ombilic réintègre le rebord costal et le malade d'une confiance héroïque s'alimente vigoureusement.

Depuis cette époque toutes les hémocultures sont négatives, le foyer pulmonaire et le foyer articulaire sont stérilisés. Mais le foyer fémoral continuant à suppurer et le foyer tibial évoluant malgré trois interventions successives, il devient évident au bout de trente jours que le malade ne peut faire indéfiniment les frais de pareille suppuration. Le malade est donc amputé. La température descend à la normale et le malade ressuscité quitte la clinique après une lutte victorieuse de soixante-cinq jours.

OBSERVATION IV

(Rapportée par M. le Dr Sauv. *Soc. Nat. Chirurgie*, nov. 34).

Homme de 52 ans entre dans le service le 24 septembre 33 porteur d'un énorme anthrax de la nuque avec état général très grave. Non glycosurique et non albuminurique ce malade avait reçu avant son entrée des injections de propidon. En raison de l'extrême gravité de l'affection, il est pratiqué d'emblée une large extirpation de l'anthrax. Localement le résultat paraît assuré après quelques incisions complémentaires. Mais l'état général laisse prévoir des phénomènes graves. En effet à plusieurs reprises, on observe des clochers thermiques aux environs de 40°, de l'œdème frontal et sus-orbitaire et une certaine parésie du nerf moteur oculaire externe gauche. L'hémoculture reste constamment négative bien que le sang soit pris au moment des clochers thermiques.

Au troisième clocher thermique dépassant 40° il est fait une

injection intra-veineuse de 2 centimètres cubes de bactériophage intra-veineux dilué dans 200 centimètres cubes de sérum isotonique. La température prise d'heure en heure montre les détails de la lyse. Mais la température descendue à 37° monte au bout de neuf heures à 41°5. Même à ce haut degré d'hyperthermie l'hémoculture reste négative. Une deuxième injection de bactériophage est suivie d'une nouvelle lyse cette fois définitive, le malade devenu apyrétique peut être considéré comme guéri au bout de quinze jours après avoir été moribond.

OBSERVATION V

(Récamier et Sobieski. Rapport du Dr Sauvé.
Soc. Nat. de Chirurgie, p. 60, 1935).

Homme de 39 ans à la suite d'un volumineux anthrax de la nuque fait une infection générale dont la nature septicémique est prouvée :

D'abord par des phénomènes toxi-infectieux généraux de la plus grande gravité et qui s'étendent sur trois mois, ensuite par des localisations scapulaires, pulmonaires, rénales et eoaxales dans lesquelles on retrouve pour deux d'entre elles la souche originelle du staphylocoque. Enfin par deux hémocultures positives à quinze jours d'intervalle.

Dans ce cas où tout avait été tenté, propidon, métacuprol, accès de fixation, l'injection de dix centimètres cubes de bactériophage en milieu non peptoné faite dans les veines amène la première fois une remarquable sédation des accidents et la seconde fois leur guérison radicale.

Dans l'observation de M. le Dr Ameuille et Lejard ainsi que dans celles publiées par Daviou, Gosset, Brulé, Sauvé, Récamier et Sobieski que nous avons reproduites ici, nous trouvons le même syndrome septicémique de la plus haute gravité consécutif à une infection locale traumatique ou non s'accompagnant souvent de foyers secondaires de suppuration plus ou moins nombreux. Sauf dans deux cas l'hémoculture est positive à plusieurs reprises montrant du staphylocoque, germe qui se retrouve dans les localisations suppurées.

Sauf dans notre cas, le traitement par le bactériophage intra-veineux a été employé en dernier ressort, comme méthode héroïque devant l'insuccès des moyens classiques habituels.

Nous voyons en effet que dans l'observation de Daviou (rapportée par Gouverneur), des injections répétées de vaccin malgré les phénomènes de choc intenses dont elles étaient suivies n'avaient en rien modifié la marche de la septicémie.

Dans l'observation de Brulé, le propidon à haute dose avait bien amené la rétrocession d'une localisation parotidienne mais n'empêchait pas dans les jours suivants la reprise de phénomènes septicémiques des plus graves.

Dans le cas de Sauvé les injections de propidon à haute dose n'avaient pas donné la moindre lueur d'amélioration.

Enfin dans le cas de Récamier et Sobieski, propidon, électrocuprol, abcès de fixation, étaient restés sans résultat sur la septicémie qui semblait être fatale.

Dans cette série d'observations le bactériophage employé a été différent. Dans le cas de Daviou c'est un bactériophage préparé par d'Hérelle lui-même pour être introduit par voie endo-veineuse.

Dans les autres cas c'est un bactéstaphyphage polyvalent préparé en milieu non peptoné.

Les doses injectées varient entre 2 et 5 centimètres cubes ; mais chaque fois le bactériophage a été préalablement dilué avant l'injection dans 250 à 300 centimètres cubes de sérum isotonique.

Enfin l'injection de ces 250 à 300 centimètres cubes a été poussée avec la plus grande lenteur dans un temps variant entre une demi-heure et une heure.

Quoi qu'il en soit du malade, du bactériophage employé, de la plus ou moins grande lenteur de l'injection, les mêmes phénomènes ont été constatés après l'introduction de la médication par voie endo-veineuse.

Environ une demi-heure à une heure et demie après le début de l'injection apparaît le même syndrome de choc violent.

Le malade est pris d'une sensation de gêne indéfinissable d'angoisse et bientôt est secoué par un frisson intense et prolongé. La température monte en flèche, atteignant 41° et même 42° dans les trois ou quatre heures qui suivent. Le pouls est petit, filant, quelquefois irrégulier, le faciès pâle, les extrémités refroidies, constituant ainsi un véritable état de collapsus. Mais bientôt des sueurs abondantes apparaissent et la température descend en verticale pour atteindre 38-37 au bout de quelques heures alors que malade se maintenait habituellement aux environs de 39-40.

A la suite de cette injection deux éventualités se sont montrées. Ou bien la température qui était descendue à la normale ne remonte plus et le malade est guéri ou bien après une amélioration manifeste, le syndrome infectieux reprend progressivement. Une deuxième injection de bactériophage faite alors dans les deux ou trois jours suivants (provoquant souvent un choc encore plus intense) est alors suivie de la guérison définitive.

Ce qui retient le plus l'attention c'est bien cette guérison rapide.

Le malade dont l'état général était très atteint, au faciès profondément infecté, somnolent, plus ou moins délirant,

présentant une température oscillant à 40, un pouls très rapide, des urines rares, des localisations suppurées très évolutives, enfin une hémoculture positive, voit son état littéralement transformé en l'espace de 24 à 48 heures.

Le malade est revenu à la vie, presque euphorique, il se sent bien, sa figure est reposée, la température est retombée à la normale de même que le pouls, les urines sont abondantes et claires. Enfin toutes les hémocultures faites à dater de ce moment sont négatives.

Bien plus si le malade présentait des foyers suppurés très récents non encore ouverts, quelques-uns peuvent régresser spontanément. Cependant souvent ceux-ci évoluent pour eux-mêmes et il faut les inciser. De même pour les plaies suppurantes dont le malade pouvait être porteur, celles-ci continuent leur chemin écourté il est vrai, puisqu'elles guérissent très rapidement.

Ainsi le bactériophage lancé dans la circulation sanguine a jugulé la septicémie, mais a laissé souvent les suppurations locales continuer leur évolution. Et le bistouri ne perd aucunement ses droits.

MODE D'ACTION DU BACTÉRIOPHAGE EN INJECTION INTRA-VEINEUSE.

Nous avons vu les différentes théories émises sur le mode d'action thérapeutique du bactériophage.

Dans toutes les observations que nous avons reproduites chaque injection intra-veineuse de bactériophage a provoqué un choc des plus violents d'une durée de six à huit heures suivi de guérison complète ou tout au moins d'une grosse amélioration.

Quelle peut être la cause du choc ?

Pour A. Raiga, Sauvé, le choc est provoqué par la brusque mise en liberté des produits de lyse des staphylocoques de l'organisme directement attaqués par le bactériophage dans le courant circulatoire.

Ainsi dans cette première hypothèse, le choc n'est pas la cause de la guérison, mais la conséquence.

Ce staphylocoque circulant dans le sang est directement lysé par le bactériophage et le choc n'est que la réaction de l'organisme aux substances de lyse libérées *in situ*.

Pour étayer cette hypothèse, A. Raiga a montré que si le sang contenait des substances antiphages, c'est-à-dire que si les conditions étaient telles que le phénomène de bactériophagie était annihilé, il ne se produisait absolument rien après l'injection de bactériophage.

Sauvé se basant sur la courbe de température qui est le reflet clinique des phénomènes de choc constate que les réactions *in vivo* sont absolument synchrones à celles qui se produisent *in vitro* et en déduit lui aussi que le choc est la conséquence de la lyse dans le milieu sanguin.

Pour d'autres le choc serait produit par les substances de lyse microbienne que contient toute solution de bactériophage à moins que les corpuscules bactériophages, si l'on admet leur existence, provoqueraient eux aussi une réaction de l'organisme.

Ainsi posé le problème se résume à deux solutions.

Ou bien l'on admet que le bactériophage injecté par voie intra-veineuse lyse le staphylocoque et stérilise du même coup le malade de ses germes, le choc n'étant que la conséquence de la lyse de ceux-ci.

Ou bien l'on n'admet pas la lyse après l'introduction du bactériophage dans le courant circulatoire. Le choc est produit par les lysats que contenait la solution injectée et le processus de guérison relève des réactions spécifiques aux produits microbiens injectés et aussi de l'action protéinothérapique non spécifique.

Le choc est donc intimement lié à l'action curatrice du bactériophage; dans la première hypothèse il est le témoin, la conséquence de la guérison; dans la deuxième il en est la cause.

Quoiqu'il en soit si l'on admet la lyse du staphylocoque dans les quelques heures qui suivent l'injection intra-veineuse de bactériophage, il est à peu près certain que le choc

qui suit cette injection (choc relevant en premier lieu de l'introduction des substances de lyse staphylococcique contenues dans la solution de bactériophage, et en second lieu des substances mises brusquement en liberté par la lyse des staphylocoques de l'organisme attaqués par ce bactériophage) il est à peu près certain que ce choc concourt lui aussi au processus de guérison.

Par voie intra-veineuse le bactériophage agirait donc rapidement et d'une façon complexe, directement par la lyse du microbe, indirectement par des réactions à la fois spécifiques et non spécifiques.

DU BACTÉRIOPHAGE A EMPLOYER.

L'expérience a appris que le bactériophage était souvent loin de se comporter *in vivo* comme *in vitro*, car dans l'organisme il rencontrait un milieu tout autre qu'au laboratoire.

Un staphylocoque retiré de l'organisme peut être lysé par un bactériophage au laboratoire alors qu'introduit dans l'organisme ce bactériophage restera sans action.

De plus il peut arriver qu'un bactériophage introduit dans l'organisme agisse contre le staphylocoque qu'on veut attaquer alors qu'au laboratoire il ne le lyse pas.

Comme le plus souvent il faut agir rapidement, il n'est pas question comme l'a bien dit d'Hérelle de préparer un auto-bactériophage. Il faut donc recourir à un staphyphage préparé d'avance. Les races de staphylocoques étant nombreuses, il faut s'adresser à une préparation de bactériophage antistaphylococcique polyvalente. De plus cette suspension de bactéstaphyphage doit être en milieu non peptoné afin d'éviter le choc peptoné lors de son introduction.

TECHNIQUE DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE BACTÉRIOPHAGE.

Suivant les conseils de A. Raiga, avant d'introduire du bactériophage dans l'organisme, il faut s'assurer que le sérum du malade ne possède pas de propriétés antiphages

c'est-à-dire s'opposant au phénomène de lyse. Si oui ce même auteur conseille de faire une ou deux injections d'autohémothérapie qui pourraient faire disparaître ces propriétés au sérum.

Toutes ces conditions étant acquises, il faut se rappeler que l'introduction de l'agent curateur sera suivie le plus souvent d'un choc très violent, choc que devra supporter un malade souvent déjà très fatigué. (Celui de Brulé était presque moribond). Donc si l'état du malade est précaire, tout devra être mis en œuvre pour le remonter, le préparer : injection de sérum, transfusion sanguine, tonicardiaques.

Pour éviter un choc trop violent (qui pourrait emporter le malade) deux précautions essentielles sont à prendre :

1° La solution de bactériophage doit être diluée dans 250 à 300 centimètres cubes de sérum isotonique.

2° L'injection intra-veineuse de la solution ainsi obtenue doit être poussée très lentement en trois quarts d'heure une heure.

INCONVÉNIENTS.

Malgré les précautions que nous venons de mentionner quant à la technique de l'injection intra-veineuse de bactériophage, cette thérapeutique peut être suivie d'un tel choc que l'on se demande si le malade atteint de septicémie staphylococcique dont la résistance est quelquefois réduite à bien peu de chose pourra faire les frais de la réaction.

Comme nous l'avons indiqué on pourra remonter le malade au préalable mais surtout il faudra se tenir prêt à intervenir aussitôt l'injection par l'administration judicieuse de tonicardiaques. Huile camphrée, strychnine, spartéine, adrénaline.

Ainsi Sauvé a toujours pu faire triompher ses malades, même les plus chancelants, du choc qu'ils ont présenté.

Un inconvénient bien plus grave d'après Sauvé serait la possibilité d'injecter un bactériophage (contenant des germes sous forme filtrantes) qui pourrait donner des cultures secondaires de staphylocoques.

Certes ce serait aller à l'encontre du but recherché car au lieu de guérir la septicémie on en provoquerait une foudroyante.

Mais la bonne préparation du bactériophage et la conservation des ampoules à l'étuve pendant un certain temps écarte certainement pareille éventualité.

Ce risque paraît être d'ailleurs très faible car au cours des multiples affections traitées par des injections sous-cutanées de bactériophage, il ne paraît pas avoir été rapporté de fait de ce genre.

CONCLUSION

Quoiqu'il en soit de la nature du principe lytique et de son processus d'action *in vivo*, les observations cliniques sont venues montrer quels résultats hautement favorables l'on pouvait attendre du traitement des septicémies à staphylocoque par les injections intra-veineuses de bactériophage de d'Hérelle.

Certes nous avons vu que cette thérapeutique présentait sans doute des inconvénients au premier rang desquels il faut mettre le choc inévitable, témoin de l'action du bactériophage.

Mais ces inconvénients (auxquels on peut d'ailleurs remédier en partie par l'emploi d'un bactériophage présentant toute garantie et par la mise en œuvre de la transfusion préalable et des tonicardiaques judicieusement administrés) paraissent bénins comparés aux résultats à vrai dire éclatants obtenus sur des malades toujours gravement atteints ayant souvent déjà usé en vain tout l'arsenal thérapeutique.

Il faut se rappeler en effet que les septicémies à staphylocoques sont d'une extrême gravité et donnent peu de prise aux ressources habituelles.

Aussi la bactériophagie intra-veineuse dans les septicémies à staphylocoques doit-elle prendre rang à côté et sans doute devant les moyens jusque-là employés en particulier l'abcès de fixation, les injections d'électro-cuprol) l'immuno-transfusion.

Vu : le Doyen,
G. ROUSSY

Vu : le Président de thèse
F. BEZANÇON

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- TWORT. — (*The Lancet*, 4 déc. 1915).
- D'HÉRELLE. — Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques (*C. R. Ac. sc.*, t. 165, p. 373, 1917).
- D'HÉRELLE. — Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage. Bactériophagme intestinale (*C. R. Soc. biol.*, p. 1160, 7 déc. 1918).
- D'HÉRELLE. — Sur le rôle du microbe filtrant bactériophage dans la dysenterie bacillaire (*C. R. Acad. sc.*, t. 167, p. 970, 9 déc. 1918).
- D'HÉRELLE. — Du rôle du microbe filtrant bactériophage dans la fièvre typhoïde (*C. R. Acad. sc.*, t. 108, p. 631, 2 mars 1919).
- D'HÉRELLE. — Le processus de défense contre les bacilles intestinaux et l'étiologie des maladies d'origine intestinale (*C. R. Ac. sc.*, t. 170, p. 725, janv. 1920).
- D'HÉRELLE. — Sur la culture du microbe bactériophage (*C. R. Soc. biol.*, p. 52, 24 janv. 1920).
- D'HÉRELLE. — Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériophage (*Ibidem*, p. 97, 31 janv. 1920).
- KABESHIMA. — Sur un ferment d'immunité bactériolysant. Du mécanisme d'immunité des maladies infectieuses intestinales. De la nature « du dit microbe filtrant » bactériophage de d'Hérelle (*Ibidem*, p. 219, 28 fév. 1920).
- KABESHIMA. — Sur le ferment d'immunité bactériolysant (*C. R. Soc. biol.*, p. 471, 17 avr. 1920).
- BORDET et CIUCA. — Le bactériophage de d'Hérelle, sa production et son interprétation (*Ibidem*, p. 1296).
- DUMAS. — Sur la présence du bactériophage dans l'intestin, dans la terre et dans l'eau (*C. R. Soc. biol.*, p. 1314, 20 oct. 1920).
- Le microbe bactériophage agent d'immunité dans la peste et le barbone (*C. R. Acad. sc.*, t. 172, p. 99, 3 janv. 1921).

- GRATIA. — Influence de la réaction du milieu sur l'autolyse microbienne transmissible (*C. R. Soc. belge biol.*, p. 275, 29 janv. 1921).
- BORDET et CIUCA. — Déterminisme de l'autolyse microbienne transmissible (*Ibidem*, p. 276).
- BORDET et CIUCA. — Autolyse microbienne et sérum autolytique (*Ibidem*, p. 280).
- BRUINOGHE et MAISIN. — Au sujet des microbes devenus résistants au principe bactériophage (*C. R. Soc. biol. belge*, p. 847, 30 avr. 1921).
- GRATIA. — L'autolyse transmissible du staphylocoque (*Ibidem*, t. 85, p. 25).
- ELIAVA et POTERSKI. — De l'action destructive des sels de quinine sur le bactériophage (*Ibidem*, p. 139, 25 juin 1921).
- BRUINOGHE et MAISIN. — Essai thérapeutique au moyen du bactériophage du staphylocoque (*Ibidem*, p. 1120).
- BRUINOGHE et MAISIN. — Au sujet de la réaction consécutive à l'injection du bactériophage (*C. R. Soc. bel. Biol.*, p. 294, 1922).
- GRATIA. — La lyse transmissible du staphylocoque et ses applications thérapeutiques (*Bull. Acad. roy. belge*, p. 72, 25 fév. 1922).
- GRATIA et JAUMAIN. — Au sujet des réactions consécutives aux injections de principe lytique staphylococcique (*C. R. Soc. biol. belge*, p. 519, 1922).
- BASTIN. — Le phénomène de d'Hérelle (*Th. Lille*, 22).
- MOURET. — Traitement des injections à staphylocoque par le bactériophage (Paris, *Thèse* 1924).
- HAUDUROY. — Les cultures secondaires après filtration dans le phénomène de d'Hérelle (*C. R. Soc. biol.*, 29 nov., 13 déc. 1924).
- BERG VERA. — Le bactériophage et son application dans le traitement de quelques maladies infantiles (Strasbourg, *Thèse méd.* 1924).
- BOULET. — Le bactériophage de d'Hérelle existe-t-il? La bactériophagie transmissible joue-t-elle un rôle dans l'immunité (Montpellier, *Thèse médic.*, 23, 24).
- HAUDUROY. — Le bactériophage de d'Hérelle, préface de F. Besançon, 1925.
- DALSACE. — Le bactériophage de d'Hérelle, ses applications en thérapeutique urinaire (Paris. *Thèse médicale*, 1925).

- F. D'HÉRELLE. — Le bactériophage et son comportement (1926).
Septicémie traitée par le bactériophage intra-veineux. (Rp. Gouverneur. *Soc. Nat. ch.*, 23 oct. 29).
- Un cas d'insuccès du traitement par le bactériophage (*Journal des praticiens*, 1^{er} déc. 28).
- Traitement des furoncles et anthrax par le bactériophage. (*Presse méd.*, fév. 29).
- Le bactériophage en injection intra-veineuse. (Gosset, *Soc. Nat. chir.*, janv., 37),
- D'HÉRELLE. — Quelques travaux et communications concernant le bactériophage (1930).
- Rôle des antiphages dans la bactériophagie provoquée. (*Soc. Biol.*, 1930).
- Traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage. (*Rev. méd. univ.*, 1930).
- Septicémie à staphylocoque guérie par le bactériophage intra-veineux. (*Bulletin de la Soc. Chir.*, Paris, 19 juin 31. Rap. Hautefort).
- A. RAIGA. — Le bactériophage et ses applications thérapeutiques (Paris, *Science med. Prat.*, 31).
- Injection intra-veineuse de bactériophage dans les septicémies à staphylocoque (Rap. Brulé et Sauvé. *Soc. Nat. chir.*, 1932, p. 491).
- D'HÉRELLE. — Le bactériophage et ses applications thérapeutiques. *Prat. méd. illust.*, 1933).
- BRULÉ. — Septicémie traitée par bactériophagie intra-veineuse. (*Soc. Nat. chir.*, nov. 34).
- RÉCAMIER et SOBIESKI. — Septicémie à staphylocoque traitée par le bactériophage. (*Soc. Nat. chir.*, p. 60, 1935).

MAYENNE, IMPRIMERIE FLOCH. — 7-6-1935

